

# 药物递送中的高分子原理

黄延宾

(清华大学化学工程系, 北京 100084)

**摘要:** 药物递送正在逐渐成熟为一门工程科学, 主要根据药理学的要求, 利用材料科学的基本原理来进行递送体系设计和研究。高分子是药用材料的主要类别, 本文以药物-高分子固体分散体和高分子药物为例, 讨论了高分子科学中的基本原理, 尤其是结构与性能关系, 是如何在药物递送研究和设计中得以体现的。另一方面, 药物递送领域的发展也对高分子科学提出了新的要求, 两个学科是互相促进发展的。

**关键词:** 药物递送; 高分子链结构; 聚集态结构; 结构-性能关系

## 引言

药物递送是研究如何把药物有效成分(active pharmaceutical ingredient, API)以最优的方式传递到体内作用靶点的一个学科, 也是介于药物发现和临床使用之间的一个重要的药物开发环节<sup>[1]</sup>。广义来说的药物有效成分不但包括传统的有机小分子药物<sup>[2]</sup>, 还包括越来越多的大分子药物(例如蛋白质类和核酸类药物)<sup>[3]</sup>乃至细胞疗法和组织工程中使用的细胞<sup>[4]</sup>; 所谓最优方式是指综合考虑递送体系对于药效提高、副作用降低、批量生产可行性和临床使用难易程度等方面的影响的全局最优, 而非片面追求其中之一。

大多数的药物递送体系可以看作是由药物有效成分和非有效成分(inactive ingredient, 或称辅料)组成的多组分材料, 是生物医药材料中一个相对独立完整的分支<sup>[5]</sup>。和所有生物医药材料一样, 药物递送需要考虑材料的生物相容性, 其特殊之处是除此之外还需要考虑药物分子与材料之间的相互作用, 而且体系的设计是以药物的体内最优递送为基本出发点的。药物、材料和人体之间的关系如图 1 所示。

在常用的总数约 250 种的药用辅料中<sup>[6]</sup>, 高分子约占 50 种, 包括合成高分子(例如聚乙二醇类、聚乙烯基吡咯烷酮类、聚丙烯酸酯类、聚乳酸等可降解聚酯类以及它们的共聚物)和天然高分子和它们的衍生物(例如各种纤维素的酯类和醚类衍生物、海藻酸、白蛋白等)<sup>[5]</sup>。大多数药物递送体系总要使用一种或者多种高分子成分, 而这些高分子往往是影响性能的决定性成分。因此, 可以说大部分药物递送体系都是高分子基的多组分(多相)材料, 应该从高分子材料的基本关系(组成-加工-结构-性能)出发进行设计与研究, 而非传统药剂学研究中的从配方组分企图直接关联性能<sup>[7]</sup>, 后者往往只是经验性的摸索, 而且由于大部分高分子材料体系很难达到平衡态, 配方-性能关系的直接关联重复性较差, 使制剂学被限制在工艺水平, 难以上升到工程科学的水平。

如果以上个世纪 50 年代朝鲜战争期间 Hans Lowey 发明的用于防治战士脱水的纤维素包衣缓释食盐片作为开始, 高分子在药物递送中的应用已经有超过 50 年的历史了。概括来说, 可以根据药物与材料之间连接关系的不同, 把所有高分子为基础的药物递送体系分为三种类型(见图 2): (A) 药物与高分子形成物理混合物, 高分子作为载体材料来控制药物的溶解与释放; (B) 药物分子与高分子链通过化学键相连, 形成药物-高分子缀合物(drug-polymer conjugates); (C) 高分子链本身就是药物有效成分, 虚框标出部分的链段上功能基团的空间排列组成了具有生物活性的部位。

在接下来的部分, 我们将从以上药物递送类型 A 和 C(也是我们实验室的研究方向)中各找出一个典

**基金项目:** 本课题由国家自然科学基金资助(项目号 50873056, 50743038 和 21074064);

**作者简介:** 黄延宾(1972—), 男, 副研究员, 研究方向为高分子药物与药物递送。E-mail: yanbin@tsinghua.edu.cn, Tel: (010)6279 7572.



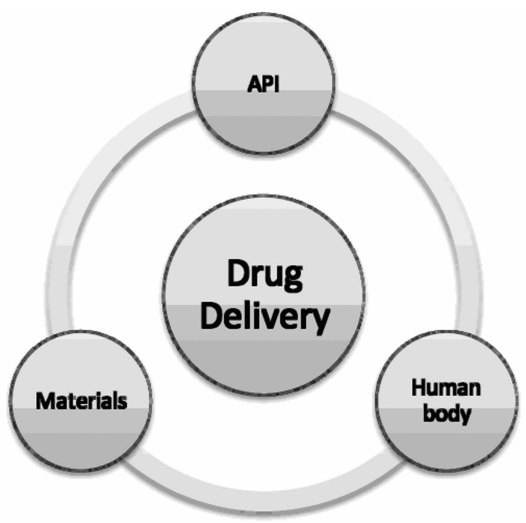


图 1 药物递送体系的设计要综合考虑药物 API、材料和人体三者之间的关系，与之相比，控释是研究药物与材料之间关系，药理学是研究药物与人体之间关系，而生物材料是研究材料与人体之间相互作用的。

Figure 1 The design of a drug delivery system needs to consider the relationship among the drug, materials, and the human body. In contrast, controlled release is concerned about the drug-material interactions, pharmacology is about drug-body interactions, and biomaterial science is about material-body interactions.

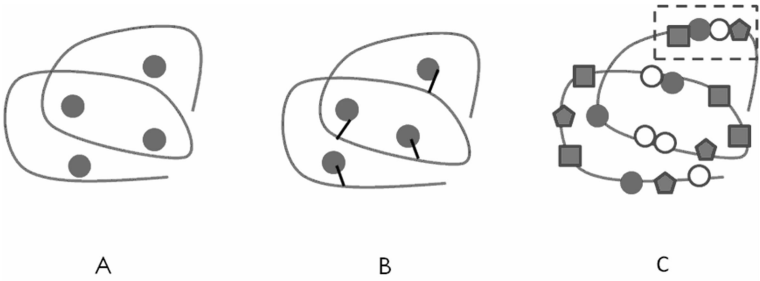


图 2 药物递送中药物与高分子关系的三种形式。

Figure 2 The three types of relationships between drug and polymer in drug delivery

型体系,来说明高分子物理和化学的基本原理是如何在其中得到充分应用的。对于药物-高分子缀合物 B,文献中有很好的综述<sup>[8~10]</sup>,在此我并没有什么新的值得说的东西。

2 固体分散体中的高分子物理

随着高通量筛选等现代药物发现技术的普及,越来越多的候选药物分子虽然在体外环境下表现出很高的药理活性,但是如何把它们自服用部位递送到其体内作用靶点却成了新的难题<sup>[11]</sup>。举例来说,在蛋白结合筛选中,由于疏水性分子在水溶液中与蛋白的结合(至少是表观结合常数)要强于亲水性分子,导致得到的候选药物分子的疏水性越来越强,在水中的溶解度极低。这样的药物在口服后在肠胃有效吸收部位的停留过程中往往不能完全溶解,导致口服吸收生物利用度(oral bioavailability)低而且患者个体差异性高<sup>[12]</sup>。

改善药物溶解性能的方法之一是把难溶于水的药物以分子水平分散到水溶性高分子载体中,形成药物-高分子固体分散体<sup>[13, 14]</sup>。常用的水溶性高分子包括聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。口服后随着水溶性高分子的溶解,药物以分子形式释放到肠胃液中,从而达到了药物的快速溶解。举例来说,使用固体分散体技术增溶的药品有 Sporanox® 胶囊(药物分子 itraconazole 分散在



HPMC 载体中)和 Kaletra® 片剂(两种药物分子 lopinavir/ritonavir 分散在聚乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯 PVPVA 共聚物中),前者的生产中固体分散体的制备是通过溶液喷雾干燥,后者则使用了高分子材料加工更常用的熔融挤出<sup>[15]</sup>。

与其它增溶技术(例如纳米化<sup>[16]</sup>、环糊精包合<sup>[17]</sup>、自乳化体系<sup>[18]</sup>等)相比,药物-高分子固体分散体看似非常简单和具有普适性。但是,自从上个世纪 60 年代 Sekiguchi 等发明这个技术以来,应用固体分散体技术而获得成功的药品不超过 10 个<sup>[13, 14]</sup>。这与制药界迫切的需求和数以千计的研究论文形成了鲜明的对比。

限制固体分散体技术更为广泛应用的根本原因在于<sup>[19, 20]</sup>:(1)大多数疏水性药物分子与常用的水溶性高分子载体之间的相容性很差,致使在很低的载药量时就已经超过了药物分子在聚合物中的平衡溶解度,使之不再以分子形式分散,而是倾向于从载体中沉淀结晶。以典型的片剂重量 500 mg 和药物剂量 100 mg 为例,我们希望固体分散体的载药量至少在 20% 以上;(2)与大多数高分子材料一样,药物-高分子固体分散体往往不能达到热力学上的平衡稳定状态。即使同样组成的样品,其结构也会随着加工条件和存放时间的不同而不同。这两个因素结合起来,就造就了固体分散体不稳定、难以设计与预测和只能靠摸索实验来确定配方的研究现状。

即使对于一个简单的药物-高分子两相体系,也可能存在多种结构形式(图 3)。在药物含量很低时,药物以分子形式均匀分散在聚合物载体中,形成玻璃态溶液;当药物含量高于其在聚合物载体中平衡溶解度时,体系的热力学稳定状态是药物晶体与饱和的药物/高分子玻璃态溶液共存;在某些温度和组成下,药物没有结晶,而是发生液液相分离,形成无定形态的药物富集相和聚合物富集相共存的结构(如果体系处于药物晶体的熔点之上,此种无定形态相分离是热力学平衡态,反之则只是亚稳态)<sup>[14, 21]</sup>。

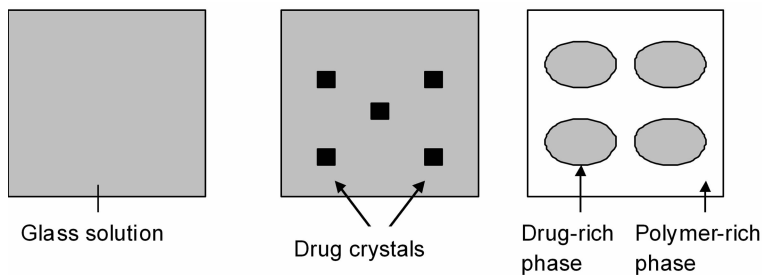


图 3 药物-高分子固体分散体的三种可能结构:

(左)药物在聚合物载体中的玻璃态溶液;(中)药物晶体与饱和药物/高分子玻璃态溶液共存;

(右)无定形态的药物富集相和聚合物富集相共存。

Figure 3 Three possible structures in a drug-polymer solid dispersion sample (left) drug/polymer glassy solution; (middle) drug crystals in equilibrium with a saturated drug/polymer solution; (right) amorphous drug-rich and polymer-rich domains coexist.

因此,我们需要从高分子材料的基本原理出发,以药物的分散结构为中心,系统研究这个以高分子和药物为主要成分的多组分材料的组成-加工-结构-性能的关系(见图 4),也就是说,把药物-高分子固体分散体作为一个最简单的两相高分子材料来研究。

与其它多组分材料的研究一样,一个完整的温度-组成相图可以让我们更系统和深刻地理解固体分散体的分散结构和结构随着温度和组成的变化<sup>[22]</sup>。与文献中的非晶性高分子-小分子溶剂体系的相图类似,一个典型的药物-高分子体系的相图可能如图 5 所示。液固相变线表示药物晶体在聚合物载体中平衡溶解度随温度变化的关系,线的上方表示药物可以以分子形式均匀溶解在聚合物载体中,而在线的下方体系的热力学平衡态则是药物晶体与饱和的药物/高分子溶液的共存;在药物不结晶的情况下,这个两相体系也可能发生液液相分离,如图 5 中的双节和旋节相分离线(binodal and spinodal phase separation curves)所示<sup>[23]</sup>。

如果药物与高分子形成均匀互溶的混合物,则体系的玻璃化转变温度随组成的变化可能如图 5 中玻



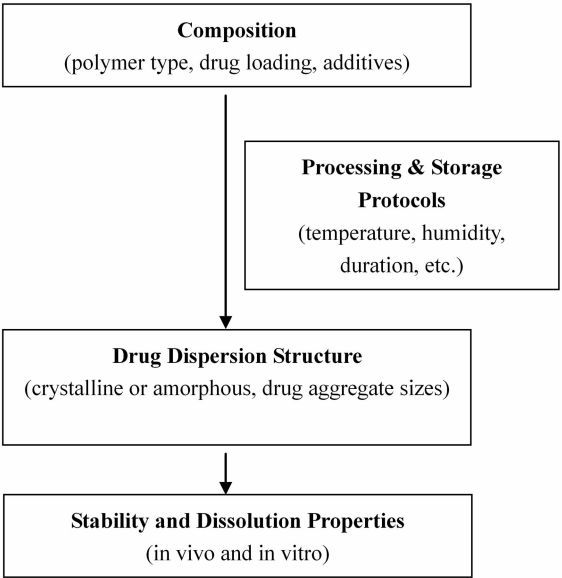


图 4 药物-高分子两组分体系的组成-加工-结构-性能关系

Figure 4 The composition-processing-structure-property relationship for a drug-polymer 2-component system

璃化转变温度线所示。严格地讲,玻璃化转变不是一种相变,但是由于其对多组分体系结构形成的有着决定性影响,所以这条线在相图上的位置很重要。

相图上各条线的具体形状和相对位置当然取决于具体的药物-高分子体系。例如,液液相分离线也可能不是如图 5 中所示的上临界混溶温度(UCST)类型,而是高温下相分离低温下互溶的下临界混溶温度(LCST)型;或者液液相分离线可能完全处于液固相变线之下,使所有可能的液液相分离状态都只能是热力学上的亚稳态<sup>[24]</sup>。

迄今为止,文献中几乎没有对药物-高分子固体分散体相图的系统研究。最近,我们实验室<sup>[25]</sup>提出了一个结合热分析和 Flory-Huggins 高分子溶液理论来首次预测和初步验证完整相图的方法。这个方法的关键之处在于:(1)首先利用热分析 DSC 来测定不同药物含量的固体分散体中药物晶体的平衡熔融温度,也就是部分的液

固相变线;(2)把这些数据代入利用 Flory 溶液理论推导出的药物晶体熔点降低公式,得到不同熔点对应的药物-高分子之间 Flory 作用参数  $\chi$ ; (3)在 Flory-Huggins 高分子溶液理论中,可以认为  $\chi$  和温度的倒数是个线性关系( $\chi=A+B/T$ ),这样用热分析得到的  $\chi T$  数据进行拟合,可以得到常数  $A$  和  $B$ ,进而可以预测任何温度下的  $\chi$  值;(4)然后利用 Flory-Huggins 高分子溶液理论来预测完整的液固相变线和液液相分离曲线。

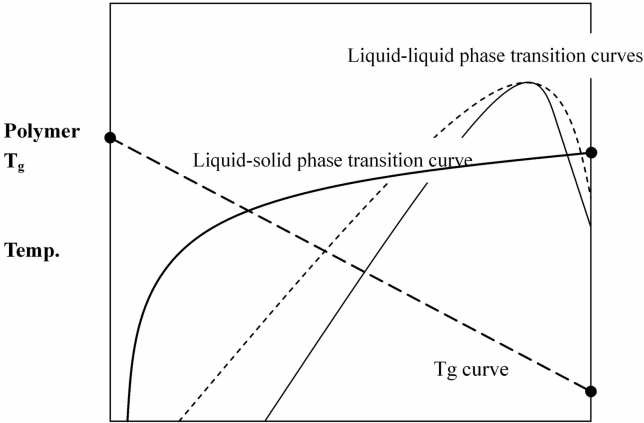


图 5 一个可能的药物-高分子两组分体系的温度-组成相图,包括液固相变和液液相分离线(双节线和旋节线)以及对结构形成很重要的玻璃化转变温度线

Figure 5 A possible temperature-composition phase diagram of a drug-polymer 2-component system, including liquid-solid phase transition line and liquid-liquid phase separation (binodal and spinodal) curves, along with the glass transition curve which is important for structure formation



我们在实验中<sup>[25]</sup>制备了不同药物含量的非洛地平/聚丙烯酸(felodipine/PAA)固体分散体,利用DSC测定的熔点降低数据(图6中的实心三角)来拟合得到这个两组分体系的Flory作用参数 $\chi$ 随温度变化的关系,然后计算了整个温度范围内的非洛地平在聚丙烯酸中的平衡溶解度曲线(也就是液固相变线,图6中的最上端的稀疏虚线),预测在室温下仅有<1%的药物可以以分子形式溶解在聚丙烯酸中。我们进一步计算了液液相分离的双节线和旋节线的位置(分别是图6中的实线和点虚线),预测当温度低于100℃时,即使不出现非洛地平结晶,体系也会发生液液相分离,形成几乎是纯药物和纯聚丙烯酸的两相。

实验中<sup>[25]</sup>发现对于大多数样品,在DSC测量中第一次升温过程中可以测到非洛地平晶体的熔融峰,在降

温时观测不到结晶峰,却得到两个玻璃化转变温度,在第二次升温时也只观察到这些玻璃化转变,并且这两个玻璃化转变温度和纯非洛地平 and 聚丙烯酸的非常接近,且随体系组成变化不大(如图6菱形和正方形数据所示。30%和50%药物含量的样品在第二次升温时还可以在低温部分观察到另外一个玻璃化转变,原因未明)。这与我们预测的非洛地平/聚丙烯酸体系的液液相分离行为符合得很好。

对于文献中很多的药物-高分子固体分散体来说,在从高温降温或者从溶液旋蒸干燥后的一段时间内都观测不到药物结晶(X射线衍射法、热分析和/或偏光显微观察),这些体系中是否发生了液液相分离就是个很重要、也很有趣的问题<sup>[26~29]</sup>。毕竟,液液相分离(尤其是处于旋节线以内的相分离)的发生需要克服的活化能势垒比结晶低,而且典型药物分子与常用的高分子载体之间的相容性又不高。

如果体系在从高温下的均相溶液降温时首先发生了液液相分离,我们可能可以通过控制热处理过程来控制体系相分离的程度和相结构,然后淬冷到玻璃化转变温度以下来固定药物的分散结构。这一点在共混物的研究中已经广为应用<sup>[24, 30]</sup>,但是在药物-高分子固体分散体研究中却从未被提及。另外,虽然体系的热力学稳定结构是药物晶体与饱和药物/高分子溶液共存,但是从均匀溶液中结晶和从一个首先相分离为药物富集相中结晶是两个不同的过程。两种体系虽然有着同样的组成,但是在结晶动力学和最终形成的药物分散结构上会有着明显区别。

我们的最终目标是把药物-高分子固体分散体从经验性配方工艺研究提升到多组分材料科学研究:利用相图,以分散结构为研究中心把组成-加工-结构-性能关系融会贯通。这个工作还处在初始阶段,现有的结果只是初步认识到高分子科学在其中大有可为,许多诸如结构表征、相结构控制等对高分子材料来说很熟悉的手段和方法都可以应用到这个制药领域很重要的体系中。

### 3 作为药物有效成分的高分子

与上个体系相比,高分子链本身作为药物有效成分对于药物化学和高分子科学来说都是个新领域。如图7所示,如果按照分子量大小和天然(或者生物)/合成来源来划分,所有药物有效成分分子都可以归

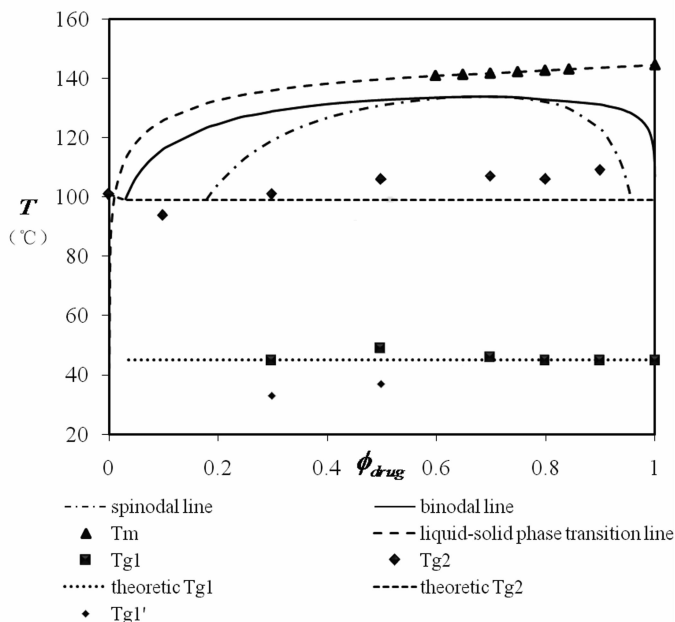


图6 预测的完整的非洛地平/聚丙烯酸(分子量1800)相图和实测的不同药物含量固体分散体的热转变温度(来自文献<sup>[25]</sup>)

Figure 6 The predicted phase diagram of felodipine/PAA (MW 1800) and the experimentally observed transition temperatures (from Reference 25)



结到四种类型中:天然小分子、合成小分子(绝大多数的化学药物)、生物大分子(蛋白质、核酸类)和合成大分子。几乎所有的已知药物分子都属于前面三种类型,化学空间的第四种类型分子(合成高分子)是个有待开发的前沿方向<sup>[31~33]</sup>。

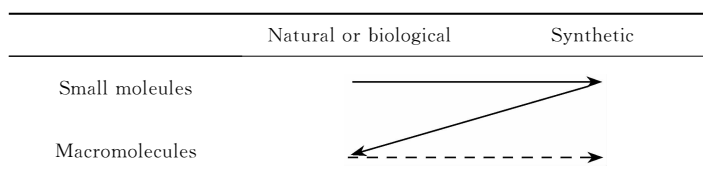
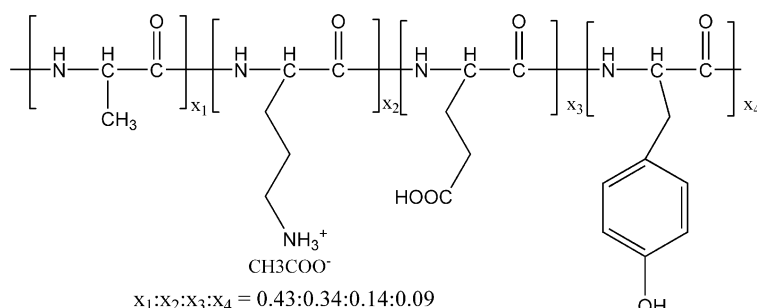


图 7 按照天然/合成和大/小分子划分的四种类型的药物分子

Figure 7 Four categories of drug molecules according to their natural/synthetic routes and molecular weight.

用于治疗多发性硬化症(Multiple Sclerosis)的药物 Capoxone<sup>®</sup> 是仅有的几个临床上得以应用的、有效成分是合成高分子的例子之一<sup>[34]</sup>,对它的分析可以给我们很多启示。多发性硬化症是一种发生在中枢神经系统的自身免疫疾病,是由目前尚不清楚的原因引起患者的免疫细胞对包裹神经纤维的髓鞘质的破坏,从而导致一系列神经系统的损伤。Capoxone<sup>®</sup> 的有效成分 glatiramer acetate 是由以下四种氨基酸单体的无规共聚物:丙氨酸、谷氨酸、赖氨酸和酪氨酸。它的化学结构如下图所示:



注意到 glatiramer acetate 是一个无规共聚得到的混合物,其分子量从 4700 到 11000 Da 不等,而且链上氨基酸残基的序列结构也是无规的,也就是说不可能像蛋白质一样具有规整的三维结构和活性位点。这一点是和生物大分子作为药物有效成分是截然不同的,包含了合成高分子的独特之处。

虽然自 1996 年起在临床上成功地获得应用,但是 glatiramer acetate 的作用机理至今仍无定论。Glatiramer acetate 最初是作为髓鞘质基本蛋白(myelin basic protein, MBP)的模仿物来合成的。由于当时并不知道 MBP 的详细链序列结构,所以才合成了 4 种氨基酸的比例和 MBP 接近的无规共聚物,来代替诱导动物模型产生多发性硬化症的其它动物的髓鞘质,结果却发现这种合成高分子反而可以治疗这种疾病<sup>[34]</sup>。现在被认为最有可能的作用机理大概是这样的<sup>[34, 35]</sup>:

(1)由于 glatiramer acetate 和 MBP 含有相同的氨基酸单体种类,虽然前者是个无规共聚物(也许正因为是个无规共聚物),所以在其链上必有部分多肽链段和 MBP 的部分多肽链段具有相同的序列结构。如下行中字母顺序所示,在无规的字母排列中,总可以找到一段和 target 具有相同的序列:

QWERTTARGETYTYREWQA

这是无规共聚物的一个基本性质,也就是一条共聚物链就可以是药物化学中所说的一个分子文库。

(2)实验证明虽然 glatiramer 和 BMP 都可以和免疫 T 细胞结合,但是结合后的 T 细胞的继续分化行为不同,和 glatiramer 结合使 T 细胞更倾向于成为抗炎性的 TH2 细胞表型(phenotype),这可能是因为它和原生的抗原 BMP 到底有结构上的差别。因此,glatiramer 的作用机理之可能是持续使用后使 TH2 细胞数量增加,当这些抗炎性的 T 细胞进入中枢神经系统后,再与 BMP 交叉反应结合后,分泌出抗炎性细胞因子(anti-inflammatory cytokines),减缓对髓鞘质的破坏。

从 glatiramer acetate 这个例子可以看出无规共聚物的无规结构是如何导致生物特异性的<sup>[36, 37]</sup>,这是个很有趣的研究方向。

我们可以从高分子科学的角度重新审视一下生物大分子:蛋白质不过是 20 种氨基酸单体的共聚物,而核酸更为简单,只是 4 种单体的共聚物。因此,在多单体共聚物这个概念下,合成高分子和生物大分子



只有一点区别:后者链上的单体序列结构可以控制(见图 8)。

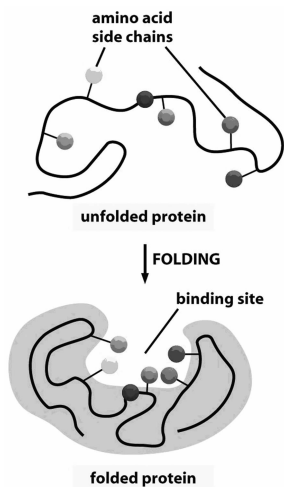


图 8 蛋白质生物活性最终取决于其特定的单体序列结构,链上不同位置单体残基间的相互作用使之自发折叠成一个最稳定的三维规整结构,正确的功能基团处在正确的位置形成功能基团图案,是一切高级功能的基础(图来自文献[38])。

Figure 8 The biological functions of a protein is determined by its primary chain structure. The interactions among the amino acid monomer residues along the chain enables the protein to fold into a regular structure, where the correct functional groups form a chemical pattern. This chemical group pattern is the basis for all advanced functions of the protein (from Reference 38).

虽然 15 年来可控高分子合成有了突破性进展<sup>[39, 40]</sup>,但是到目前为止我们只能控制嵌段在链上的序列结构和相对位置,还远远达不到对单体水平上链结构的控制<sup>[41, 42]</sup>。如果可以实现后者,那么合成大分子和生物大分子就只是主链上重复键的区别(蛋白质的酰胺键和核酸的磷酸酯键,还是合成高分子中最常用的碳碳键和羧酸酯键?),实际上已经没有必要区分了。这可以是高分子化学的一个发展方向,也是合成高分子作为药物有效成分这个尚未成形的研究领域的突破口。我们实验室最近提出了一种逐个加成的方法<sup>[43]</sup>,有可能实现在单体水平上控制碳碳链的序列结构,此项研究正在进行中。

## 4 结语

高分子科学的核心应该是结构与性能关系,其中结构包括链结构和聚集态结构。在上面的两个例子中,固体分散体的重点是聚集态结构(也就是药物的分散结构)的控制,而高分子药物的重点是对多单体共聚物序列结构的控制。因此,高分子的基本原理在药物递送领域不但可以用来开发新技术,而且药物递送领域的一些新体系也会对高分子科学的发展提出新的要求(例如纳米颗粒在载体中聚集态的控制和单体水平链结构的控制),两个学科是互相促进发展。

## 参考文献:

- [1] Langer R S. Nature, 1998, 392(supplement): 5~10.
- [2] Leeson P D, Springthorpe B. Nature Rev Drug Disc, 2007, 6(11): 881~890.
- [3] Leader B, Baca Q J, Golan D E. Nature Rev Drug Disc, 2008, 7(1): 21~39.
- [4] Parentaeau N L. Regen Med, 2009, 4(4): 601~611.
- [5] Ratner B D, Hoffman A S, Schoen F J, Lemons J E (editors). Biomaterials Science. 2<sup>nd</sup> edition. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004.
- [6] Rowe R C, Sheskey P J, Weller P J. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4<sup>th</sup> edition, London: Pharmaceutical Press, 2003.
- [7] Allen Jr L V, Popovich N G, Ansel H C. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 8<sup>th</sup> edition, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [8] Duncan R. Nature Rev Cancer, 2006, 6(9): 688~701.



- [ 9 ] Duncan R. Adv Drug Delivery Rev, 2009, 61(13): 1131~1148.
- [10] Kopecek J, Kopeckova P. Adv Drug Delivery Rev, 2010, 62(2): 122~149.
- [11] Lipinski C A. J Pharmacol Tox Method, 2000, 44(1): 235~249.
- [12] Wu C Y, Benet L Z. Pharm Res, 2005, 22(1): 11~23.
- [13] Chiou W L, Riegelman S. J Pharm Sci, 1971, 60(9): 1281~1302.
- [14] Janssens S, van den Mooter G. J Pharm Pharmacol, 2009, 61(12): 1571~1586.
- [15] Breitenbach J. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 54(2): 107~117.
- [16] Van Erdenbrugh B, van den Mooter G, Augustijns P. Int J Pharm, 2008, 364(1): 64~75.
- [17] Davis M E, Brewster M E. Nature Rev Drug Disc, 2004, 3(12): 1023~1035.
- [18] Porter C J H, Trevaskis T L, Charman W N. Nature Rev Drug Disc, 2007, 6(3): 231~248.
- [19] Serajuddin A T M. J Pharm Sci, 1999, 88(10): 1058~1066.
- [20] Qian F, Huang J, Hussain M R. J Pharm Sci, 2010, 99(7): 2041~2047.
- [21] Friesen D T, Shanker R, Crew M, Smithey D T, Curatolo W J, Nightingale J A S. Mol Pharm, 2008, 5(6): 1003~1019.
- [22] Koningsveld R, Stockmayer W H, Nies E. Polymer Phase Diagrams. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- [23] Rubinstein M, Colby R H. Polymer Physics. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- [24] Cheng S Z D. Phase Transitions in Polymers; The Role of Metastable States. Amsterdam: Elsevier, 2008.
- [25] Lin D, Huang Y. Int J Pharm, 2010, 399(1-2):109~115.
- [26] Marsac P J, Shamblin S L, Taylor L S. Pharm Res, 2006, 23(10): 2417~2426.
- [27] Marsac P J, Li T, Taylor L S. Pharm Res, 2009, 26(1): 139~151.
- [28] Qian F, Huang J, Zhu Q, Haddadin R, Gawel J, Garmise R, Hussain M. Int J Pharm, 2010, 395(1~2): 232~235.
- [29] Qi S, Belton P, Nollenberger K, Clayden N, Reading M, Craig D Q M. Pharm Res, 2010, 27(9): 1869~1883.
- [30] Strobl G. The Physics of Polymers, 3<sup>rd</sup> edition. Berlin: Springer, 2007.
- [31] Regelson W, Holland J F. Nature, 1958, 181(4601): 46~47.
- [32] Stone A. Nature Rev Drug Disc, 2002, 1(12): 977~985.
- [33] Dahl P K, Holmes-Farley S R, Huval C C, Jozefiak T H. Adv Polym Sci, 2006, 192, 9~58.
- [34] Blanchette F, Neuhaus O. J Neurol, 2008, 255 (suppl. 1): 26~36.
- [35] Liblau R. J Neurol Sci, 2009, 287(suppl. 1): S17~S23.
- [36] Jozefowicz M, Jozefonvicz J. Biomaterials, 1997, 18(24): 1633~1644.
- [37] Peppas N A, Huang Y. Pharm Res, 2002, 19(5): 578~587.
- [38] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. 4<sup>th</sup> edition. New York: Garland Science, 2002.
- [39] Matyjaszewski K, Tsarevsky N V. Nature Chem, 2009, 1(4): 276~288.
- [40] Moad G, Solomon D H. The Chemistry of Radical Polymerization. 2<sup>nd</sup> edition. Amsterdam: Elsevier, 2006.
- [41] Badi N, Lutz J-F. Chem Soc Rev, 2009, 38(12): 3383~3390.
- [42] Lutz J-F. Polym Chem, 2010, 1(1): 55~62.
- [43] Tong X, Guo B, Huang Y, Chem Commun, 2011(in press, DOI:10.1039/c0c0487k).

## Polymer Principles in Drug Delivery

HUANG Yan-bin

(*Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China*)

**Abstract:** Drug delivery has matured and become an engineering science, which utilize basic principles of material science to design the delivery system according to the pharmacology requirements. Since polymer is essential for most of the drug delivery systems, it is important to understand how polymer principles are used to study drug delivery and develop new technologies. Here we used drug-polymer solid dispersion and polymer drugs as two examples to emphasize that the structure-property relationship, the central dogma of polymer science, is also the key for drug delivery.

**Key words:** Drug delivery; Polymer chain structure; Aggregate structure; Structure-property relationship